

PROGRESE ÎN CARDIOLOGIA INTERVENȚIONALĂ: DE LA ANGIOPLASTIA CU BALON LA STENTUL BIORESORBABIL

**Tatiana Melnic – doctorandă,
Ion Popovici – dr. hab. în șt. med., prof. cercet.,
Carolina Dumanschi – dr. în șt. med.,
Artiom Surev – doctorand,
Eugen Calenici – cercet. șt.,
IMSP Institutul de Cardiologie,
Departamentul „Cardiologie intervențională”
*melnictatiana.85@gmail.com***

Rezumat

Articolul dat reprezintă o scurtă evoluție a managementului cardiopatiei ischemice, prin dilatarea percutană cu stent. La începutul cardiologiei intervenționale, dilatarea stenozelor coronariene se realiza cu balon, iar ulterior s-au introdus stenturile structuri metalice care sunt destinate să mențină patența vasului. Stentarea a introdus atât noi standarde de tratament, cât și noi probleme. Restenoza intrastent și tromboza intrastent reprezintă două probleme majore, care au impus mai întâi apariția stenturilor farmacologic active DES și ulterior, din 2011, lansarea stentului bioresorbabil (BVS). Inovația acestui nou tip de stent este că are proprietatea de a se dizolva în termen de 2 ani după implantare, lăsând funcționalitatea normală a arterei coronare.

Cuvinte-cheie: stent, angioplastie coronariană, stent farmacologic (DES), stent bioresorbabil (BVS)

Summary. Progress in interventional cardiology: from balloon angioplasty to bioresorbable scaffold

This article represents a short evolution of ischemic heart disease management through percutaneous stent implantation. At the beginning of interventional cardiology era, the dilatation of coronary stenosis was realized with balloon, after that the stents were introduced – the steel scaffolds that maintain vessel patency. Stenting has introduced new standards of treatment, but also new problems. Stent restenosis and stent thrombosis are two major problems that have imposed first -the apparition of pharmacologically active stents (drug eluting stent- DES), after that in 2011 the launch of bioabsorbable vascular scaffold (BVS). The innovation of this new type of stent is the ability to dissolve within ~2 years after installation, leaving normal functionality of coronary artery.

Key words: stent, coronary angioplasty, pharmacologically active stents (DES), bioresorbable scaffold (BVS)

Резюме. Прогресс интервенционной кардиологии: от баллонной ангиопластики до биодеградирующих каркасов

Статья отражает эволюцию лечения ишемической болезни сердца путем чрескожного вмешательства с имплантацией стента. На заре интервенционной кардиологии, дилатация стенозов осуществлялась баллоном, в последствие были изобретены стенты- металлические каркасы поддерживающие просвет сосуда. Стентирование привело как к новым стандартам лечения, так и к новым проблемам. Две главные проблемы – рестеноз и тромбоз стентов - спровоцировали сначала появление стентов с лекарственным покрытием, а в последствие, и появление биодеградирующих каркасов-BVS (2011). Инновационность последнего заключается в способности растворяться в срок до 2х лет после имплантации, оставляя за собой полностью сохранной сократимость коронарных сосудов.

Ключевые слова: стент, коронарная ангиопластика, стенты с лекарственным покрытием (DES), биодеградирующие каркасы (BVS)

Introducere

Cardiopia ischemică (CPI) determină o cauză majoră de mortalitate și morbiditate a populației de pe glob prin afecțiuni cardiovasculare, care provoacă anual 76,5 decese la 100000 locuitori în Uniunea Europeană. Noile tehnologii implementate în cardiologia intervențională și industria farmaceutică au dus în ultimii ani la progrese majore în tratamentul CPI [1].

Cardiologia intervențională este o specialitate relativ tânără. Ascensiunea ei a apărut brusc în anii 1990, după introducerea în practica curentă a stenturilor metalice (BMS). Numărul procedurilor de revascularizare invazivă a crescut continuu, depășind treptat numărul de intervenții chirurgicale pe cord deschis. În prezent 75% dintre revascularizările miocardice se realizează prin dilatare percutană și în proporție de 98% se implantează stent coronarian [2].

Pentru prima dată angioplastia coronariană cu balon, este efectuată cu succes de Gruentzig și Myler în 1997, care deschid o nouă eră în lumea medicală. Ulterior s-a constatat că pot apărea complicații severe, determinate de reculul elastic cu disecție intimală a vasului, care duc într-un procent important la ocluzia acută a vasului [3].

BMS sunt primele stenturi apărute după angioplastia cu balon a cărei rată de restenoză conform trialurilor (RESCUT, REDUCE II, GLOBAL) se estimează la 35-40%. În 1986 Sigward și echipa sa implantează cu succes primul stent coronarian, numit Wallstent. Mai târziu, odată cu apariția stentului Palmaz-Schatz și trialurile STRESS și BENESTENT, angioplastia coronariană cu stent se impune ca metodă de revascularizare miocardică percutană [4, 5, 6]. Stentul reprezintă una dintre cele mai importante

achiziții ale terapiei intervenționale iar PCI fiind poziționată ca cea mai eficientă metodă în tratamentul CPI prin îmbunătățirea evidentă a calității și duratei de viață. Primele trialuri randomizate, STRESS și BENESTENT, realizate în contextul evaluării beneficiului PCI, au dovedit o reducere marcată a riscului de restenoză intra stent (RIS) de la circa 50% (indice caracteristic angioplastiei cu balon) până la 10-15% [7, 8]. Procesul inflamator provocat de trauma mecanică produsă de balon sau de stent are un anumit rol în evoluția clinică a pacienților după PCI și o atribuție directă în pornirea cascadei inflamatorii ce apare la unii pacienți post PCI, dezvoltând proliferare neointimală și care mai târziu poate induce RIS. [9] În timp studiile de calibru mare și trialurile multicentrice, au confirmat nivelul superior al BMS față de dilatarea cu balon, prin prevenirea celor patru complicații majore- tromboza acută sau la distanță, disecția, ruptura, și RIS. Mai târziu s-a observat că utilizarea BMS se asociază cel mai frecvent cu restenoza tardivă apărută în urma reendotelizării și apariția unei noi stenoze pe seama neointimei formată intrastent, aceasta fiind considerată „câlcâiul lui Ahile” al angioplastiei cu stent [10, 11].

În 1999 în premieră este lansat pe piață stentul farmacologic activ (DES), un dispozitiv conceptual nou superior BMS, creat ca răspuns a ratei mari de RIS prin hiperplazie neointimală. Păstrând avantajul mecanic al BMS, dar cu proprietăți antirestenotice prin eliberarea de substanțe antiproliferative ce intră în contact cu intima arterială, DES micșorează esențial rata de restenoză clinică și angiografică. Conform datelor Laboratorului Cardiologie Intervențională al Institutului de Cardiologie din Chișinău,

rata RIS în cazul BMS a constituit 13% versus 4% pentru DES [12]. Prima generație DES-sirolimus dezvoltă efect imunosupresor cu acțiune imunoproliferativă directă asupra peretelui vascular. A doua generație DES-tacrolimus și pimecrolimus inițiază sinteză de citokine. A treia generație DES-paclitaxel manifestă activitate antirestenotică, antiinflamatorie și efecte citostatice. Studiul LATE a analizat eficacitatea stentului Sirolimus și Paclitaxel, rata RIS fiind de 2,1% și respectiv 3,1%. Ultima generație DES-everolimus conform trialurilor NOBORI-1 și SPIRIT III au arătat cele mai reduse cote de RIS, 0,7% și respectiv 2,3% [13].

Deși utilizarea DES de la o generație la alta a redus semnificativ RIS, rămâne în continuare riscul de tromboză tardivă și mai recent s-a observat că tot mai des apar cazuri de remodelare pozitivă a arterei coronariene, caracterizată prin păstrarea perfectă a lumenului interior al arterei, dar degradarea structurii peretelui vascular arterial prin apariția unor modificări ireversibile. În practica actuală a medicinei contemporane sunt utilizate câteva tipuri de stenturi în funcție de necesități, clasificarea lor fiind realizată după mai multe criterii. Mecanismul de fixare care împarte stenturile în autoexpandabile sau balon-expandabile. Materialul din care sunt confecționate, există stenturi din oțel inoxidabil, stenturi din nitinol și stenturi din aliaj de cobalt și miez de platină sau cobalt și crom. Configurație, stenturile pot fi inelare, tubulare, multi-design, plasă, etc. Tipul de polimer cu care sunt impregnate, există stenturi fără înveliș, cu înveliș pasiv (cu eliberare de heparină sau politetrafluoretilenă) sau cu înveliș bioactiv (eliberare de sirolimus sau paclitaxel, cu acțiune citostatică). Bioabsorbția determină clasificarea stenturilor în inerte (biostabile) și biodegradabile (bioresorbabile) [14]. Împreună aceste caracteristici conferă stenturilor mai multe proprietăți importante precum, forță radială, prin capacitatea de a susține structura vasculară și de a se opune reculului plăcii ateromatoase, flexibilitate, manifestată prin expansiune uniformă a stentului în vasele cuate, fără apariția cudurii intrastent, radioopacitate, reprezentată prin vizibilitatea stentului sub control fluoroscopic, facilitând astfel plasarea acestuia la un nivel dorit, posibilitatea de deschidere laterală în abordarea bifurcațiilor, densitatea determinată de elementele constitutive, care împiedică colabarea materialului endovascular. Un stent ideal ar trebui să furnizeze cele mai bune rezultate post PCI, prin prevenirea restenozei, limitarea remodelării negative sau pozitive, refacerea vazomotoricii, elasticității și funcției endoteliale a vasului și eliberarea controlată de medicament antiproliferativ. Într-un singur stent aceste proprietăți până la ora actuală nu au putut fi reunite, însă cunoașterea lor

poate da posibilitatea alegerii tipului de stent optim pentru anumite leziuni [15].

Endoprotezele biodegradabile (BVS), reprezintă o revoluție în ingineria cardiologiei intervenționale și o nouă metodă de tratament a cardiopatiei ischemice. Conceptul de stent bioresorbabil a apărut în urma cu 20 de ani, însă primele stenturi bioresorbabile au fost implantate la om în 2011, când au apărut și primele studii clinice randomizate. Acestea sunt practic încorporate în vasul sangvin asemănător cu stentul obișnuit degradând în timp până la compuși simpli (dioxid de carbon și apă) și într-un final la 18-24 luni dispar complet, refăcând astfel permeabilitatea vasculară și eliminând riscul de inflamație. Lansarea internațională a BVS, prima matrice bioresorbabilă, este susținută de cel puțin 8 studii clinice în peste 20 de țări din lume, înrolând un număr de aproximativ 15000 de pacienți. În viitorul apropiat, BVS ar putea schimba dramatic peisajul revascularizării coronariene. Aceasta include în principal reducerea riscului de tromboză intrastent, pentru că după bioresorbție nu vor mai exista triggeri ai trombozei precum structurile metalice neendotelizate. Absența unor astfel de materiale străine ar putea, de asemenea, să reducă necesitatea tratamentului antiagregant plachetar a la long, asociat frecvent cu rezistență și complicații hemoragice. Fiziologic, absența unui schelet metalic rigid poate favoriza restabilirea tonusului vasomotor vascular, reducerea stresului parietal sau a ectaziei intraluminale tardive, precum și a remodelării extensive intraluminale. În plus, BVS ar putea înlătura și alte probleme asociate cu prezența permanentă a unui stent metalic, cum ar fi acoperirea ramurilor colaterale. Conceptul de stent care ar rezolva problema și în timp ar dispărea în sfârșit a recurs [16].

Evaluând evoluția BVS până în prezent putem constata că avem atât avantaje cât și dezavantaje în practica folosirii acestora. Avantajele BVS: implantarea la nivelul unor zone de stenoza lungi, fără problema existenței unui material metalic permanent, determină astfel o restabilire fiziologică al peretelui vascular, furnizează un suport pentru vindecarea leziunilor arteriale, după care se resoarbe, evitarea complicațiilor pe termen lung asociate cu implantarea de stenturi permanente (precum remodelarea vasculară tardivă), nu interferează cu efectuarea unor explorări RMN, reduce semnificativ riscul de tromboză tardivă intrastent, nu exclude posibilitatea unei viitoare intervenții chirurgicale sau intervenționale, posibilitatea utilizării repetitive la nivelul aceluiași vas, se pretează foarte bine la copii sau tineri, nu determină obstrucția ramurilor laterale de către suportul metalic, pot fi implantate la pacienții care au restricții la tratament antiagregant prelungit sau care au istoric de

reacții alergice la unele metale din compoziția stentului metalic (nichel, molibden), sunt potrivite vaselor cu anatomie complexă și vaselor localizate la nivelul membrelor inferioare. Dezavantajele BVS: pierderea precoce a suportului metalic poate duce la restenoză prin remodelare vasculară, pot determina reacții inflamatorii locale și apariția posibilă a restenozei, vizibilitate fluoroscopică scăzută, sensibilitate crescută la căldură și solvenți, care poate restrânge lista terapilor farmacologice asociate, suportul polimeric dens poate împiedica implantarea stenturilor la nivelul vaselor mici, posibilitatea embolizării unor fragmente de stent în timpul degradării acestuia.

Cardiologia intervențională a evoluat de la balon simplu până la endoproteze biodegradabile. BVS conform studiilor demonstrează vindecarea în timp a vasului lezat prin stoparea remodelării negative, restabilirea fluxului coronarian, a elasticității vasculare inițial afectiunii aterosclerotice, eliminarea cât de mult posibilă a riscului de tromboză tardivă și RIS [2, 17].

Concluzie

Apariția BVS revoluționează tehnicile de revascularizare coronariană și produce cea mai importantă schimbare din ultimii 15 ani în cardiologia intervențională. Prin proprietatea lor de a se dizolva în termen de 2 ani după implantare, BVS au avantajul că reduc riscul de tromboză intrastent, previn complicațiile hemoragice și facilitează examinările imagistice sau intervențiile chirurgicale ulterioare ale pacientului. În viitorul apropiat, BVS ar putea revoluționa peisajul revascularizării coronariene.

Bibliografie

1. Murray J., Saxena S., Millett C., Curcin V., *Reductions in risk factors for secondary prevention of coronary heart disease by ethnic group in south-west London: 10-year longitudinal study (1998–2007)*, Family Practice, 2010; 27:430–438.
2. J. Iqbal., Y. Onuma., *Bioresorbable scaffolds > rationale, current status, challenges and future*, et al. Eur Heart Journal (2014) 35, 765–776.
3. O. Serruys., H. M. Garcia Garcia., Y. Onuma., *From metallic cage to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularizations in the upcoming decade?* Eur Heart Journal: 10.1093/eurheartj/ehr384.
4. Balloon angioplasty, stents and restenosis. Texas Institute of Heart. www.texasheartinstitute.org/hic.
5. Mauri L., Bonan R., Weiner BH., et al. *Cutting balloon angioplasty for the prevention of restenosis: results of the Cutting Balloon Global Randomized Trial*. Am J Cardiol, 2002, vol. 90, nr. 10, p. 1079–1083.
6. Coronary artery stents: identification and evaluation, link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770873/>
7. Albiero R., Silber S., Di Mario C., et al., *Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the restenosis cutting balloon evaluation trial (RESCUT)*. J Am Coll Cardiol, 2004, vol. 43, nr. 6, p. 943–949.
8. Iijima R., Ikari Y., Wada M., et al. *Cutting balloon angioplasty is superior to balloon angioplasty or stent implantation for small coronary artery disease*. Coronary Artery Dis, 2004, vol. 15, nr. 7, p. 435–440.
9. Welt FGP., Rogers C., *Inflammation and restenosis in the stent area*. Arterio Scler Thromb Vasc Biol, 2002, vol. 22, p. 1769–1776.
10. Fischman DL., Leon MB., Baim DS., et al. *A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease*. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl. J Med., 1994, vol. 331, p. 496–501.
11. Serruys PW., de Jaegere P., Kiemeneij F., et al. *A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease*. Benestent Study. N Engl J Med, 1994, vol. 331, p. 489–495.
12. Popovici I., *Optimizarea diagnosticului și tratamentului invaziv prin evidențierea predictorilor morfofuncționali și biochimici ai restenozei coronariene*. Auto-referatul tezei de doctor habilitat în medicină. Chișinău, 2011. P.82
13. Stone GW., Midei M., Newman W., et al. *Randomized comparison of everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents: two-year clinical follow-up from the Clinical Evaluation of the Xience V Everolimus Eluting Coronary Stent System in the Treatment of Patients with de novo Native Coronary Artery Lesions (SPIRIT) III trial*. Circulation. 2009; 119: 680–686.
14. Abraham Waksman R., *Editorial J invazive Cardiol*. 2006 ; 18: 70 -74.
15. Nguyen T N., Colombo A., Hu D., Grines C.L., Saito S. *Practical Handbook of Advanced interventional Cardiology: Tips and Tricks*. 3rd ed., Blackwell Publishing, 2008; 6:97–101.
16. Serruys P W., Ormiston J., Onuma Y., Regar E., Gonzalo N., Garcia -Garcia H., Nieman K., Bruining N., Dorange C., Miquel., Herbert K., Veldhof S., M Webster., THUESSEN L., Dudek D. *Absorb process first - in-person evaluation of everolimus-eluting bioabsorbable stent a coronary artery: two-year outcomes and results from multiple imaging modalities*. Lancet. 2009, 373: 897 -910.
17. Topol E J., Teirstein P. S. *Textbook of Interventional Cardiology*. 6 th ed., Elsevier Saunders, 2011; 13:171–192, 32:421–429, 33:432–440.